

The impact of the serum CEA on pathological tumor response after preoperative chemoradiotherapy with total mesorectal excision for rectal cancer

수술전 화학방사선 요법을 시행 받은 직장암에서 혈중 암종배아항원과 조직학적 치료반응도와 의 상관관계분석

¹Department of Surgery Yonsei University Health System, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea,

²Department of Surgery Bucheon Hospital, Suncheonhyang university College of Medicine, Seoul, South Korea.

HongJin, Shim¹, M.D., Jeonghyun Kang, M.D.¹, Young Wan Kim², M.D., Hyung Soon Lee, M.D.¹,

Hyuk Hur, M.D.¹, Byung Soh Min, M.D.¹, Kang Young Lee, M.D.¹, Nam Kyu Kim, M.D.¹

연세대학교 의과대학 외과학교실 심 홍진, 강 정현, 이 형순, 허혁, 민 병소, 이 강영, 김 남규, 순천향대학교 부천병원 외과학교실 김 영환

초 록

목적 : 본 연구는 수술 전 화학방사선요법을 시행 받고 수술을 시행한 직장암 환자에서 조직학적 반응도와 혈청 암종배아항원의 상관관계를 알아보기 위해 시행되었다.

방법 : 2005년 8월부터 2007년 12월까지 연세대학교 세브란스 병원에서 직장암으로 진단 받고 수술 전 화학방사선요법을 시행 받은 후 전직장간막 절제술을 시행한 85명의 환자를 대상으로 하였다. 화학요법은 5-Fluorouracil에 기초하였고 방사선주사는 총 5,040 cGy 를 조사하였다. 암종배아항원은 화학 방사선요법 전(pre-CRT)과 직후(post-CRT), 수술 후 7일째(post-TME)에 각각 측정을 하였다. 조직학적 반응도는 TNM 병기에 따라 반응군(Favorable response : pCR 과ypStage1, 28명)과 비반응군(Unfavorable response : ypStage2와 ypStage3, 57명)으로 구분하였다.

결과 : 환자의 나이, 성별, 암의 위치, 림프혈관의 침범, 신경주위 침범 등에서 반응군과 비반응군의 차이는 없었다. 반응군에서 low grade 의 조직학적 분화를 보이는 비율이 높았고(92% vs. 70.2%, $p=0.018$) 항문보존술식을 시행한 비율이 더 높았다(92.9% vs. 71.9%, $p=0.026$). pre-CRT CEA수치는 반응군에서 유의하게 낮았으나($p<0.001$) post-CRT, post-TME CEA값은 두 군간의 차이는 없었다. 다변량 분석에서 낮은 pre-CRT CEA($<5\text{ng/ml}$) 값과 항문보존술식의 시행여부가 조직학적 반응군과 관련된 독립적인 인자로 확인되었다.

결론 : 직장암 환자에서 화학방사선치료 전 CEA 수치는 수술 후 조직학적 반응정도와 상관관계를 보였으나 화학방사선치료 후나 수술 후의 CEA값은 조직학적 반응정도와 상관 관계가 없었다. 이러한 결과를 바탕으로 CEA가 조직학적 반응정도를 예측하는 인자로서의 역할을 할 수 있는지에 대한 향후 전향적인 연구가 필요하다.

중심단어 : 수술 전 항암화학요법, 직장암, 암종배아항원, 조직학적 반응도

서 론

진행성 직장암에서 수술 전 화학방사선요법을 시행할 경우, 수술 후 화학방사선요법을 사용하는 경우보다 국소재발률을 줄일 수 있다는 보고 이후, 수술 전 화학방사선요법은 직장암 환자치료에 있어서 표준치료로 인정받고 있다.¹⁾ 수술 전 화학방사선 요법을 시행 받은 환자에서 병리학적 완전 관해(pathologic complete response)를 보이는 환자들은 5년 생존률이 85-90% 까지로 좋은 성적을 보이고 있다.^{2,3)} 그러나 대부분의 연구에서 병리학적 완전 관해율은 14~21%정도이다.^{4,5)} 병리학적 완전 관해를 보이지 않더라도 화학방사선 치료 후에 병기하강(T or N downstaging)을 보이거나 종양반응(Tumor regression grade, TRG)이 좋은 경우가 더 좋은 예후를 보인다고 보고하였다.⁶⁻⁸⁾ 그러나 병리학적 완전 관해나 병기하강여부 및 종양반응의 정도는 근치적인 수술을 시행한 후에 정확한 결과를 알 수 있다는 단점이 있다. 그러므로 화학방사선 요법을 시행하기 전이나 수술여부를 결정하기 전에 이러한 화학방사선 요법이 치료에 반응이 있을지를 미리 예측하기 위한 연구들이 계속되어왔다.⁹⁻¹¹⁾ 이러한 수

책임저자 : 김남규

120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실 서울시 서대문구 성산로 250(신촌동 134)
Tel: 02-2228-2117, Fax : 02-313-8289, E-mail : namkyuk@yuhs.ac
접수일 : 2010년 6월 30일 ; 게재승인일 : 2010년 8월 2일

수술 전 화학방사선 요법의 치료반응을 예측할 수 있는 인자로 분자생물학적인 인자로서 Ki-67, VEGF, COX-2 등이 유용하다는 결과가 있으나 아직까지 명확한 결론을 내리기는 어려운 실정이다.¹⁰⁾

암종배아항원(CEA)은 대장직장암 환자에서 쉽게 검사 가능한 수치로서 대장직장암의 재발을 예측하는 인자로서의 유용성이 입증되어 있다.¹²⁾ 최근의 연구결과 CEA가 화학방사선요법 후 예후를 예측하는 인자로서 사용될 수 있다는 사실이 보고되었다.^{11,13)} 그러나 아직까지 암종배아항원이 화학방사선요법을 시행 받은 환자에서 수술 후 종양치료반응정도와의 상관 관계에 대한 연구는 많지 않은 실정이다.

본 연구의 목적은 화학 방사선요법을 시행 받은 직장암 환자를 대상으로 화학방사선치료 전 및 치료 후 그리고 수술 후의 암종배아항원의 수치가 병리학적 치료 반응 정도와 상관관계가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

환자의 선택

본 연구는 2005년 8월부터 2007년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에서 직장암으로 진단 받고 수술 전 화학 방사선요법을 시행 받은 후 전직장간막 절제술을 시행한 85명의 환자를 대상으로 하였다. 직장암은 결장경 검사상 항문연 상방 15 cm 이내에 있는 종양으로 정의하였다. 모든 환자는 수술 전에 시행한 조직검사상 선암으로 진단 받았다.

수술 전 검사는 대장내시경, 결장경 검사, 경항문 초음파, 직장의 자기 공명 촬영 및 흉부 엑스선검사 및 복부골반 전산화 단층촬영을 시행하였다. 대장 내시경을 통해 종양의 위치 확인 및 다른 용종의 종양 가능성을 배제하였고 직장 초음파로 종양의 직장벽 침윤 깊이, 정낭, 전립선, 질 등의 주변 골반 장기침윤, 주위 림프절 전이 여부 등을 조사하였다. 복부 전산화 단층촬영으로 복강 내 전이 여부를 확인하고 특히 골반 자기 영상으로 직장암의 직장 고유 근막 침범 유무, 항문 괄약근 침범 유무, 골반 측방 림프절 전이 유무를 확인하였다. 간 자기공명 촬영이나 양전자 단층 촬영(PET)검사를 추가하여 원격전이 여부를 확인하였다. 수술 전 검사상 원격 전이가 있는 환자는 본 연구에서 제외하였다. 수술전 검사에서 임상병기상 T3/T4 이거나 주변림프절 전이가 의심되는 환자를 대상으로 수술전 화학방사선요법을 시행하였다.

수술 전 화학방사선요법 및 암종배아항원 측정

방사선 조사는 4,500 cGy 를 5주 동안 25번에 나누어 조사하였고(180 cGy/일, 5일/주) 종양 부위에 540 cGy를 추가로 조사하여 총 5,040 cGy 조사하였다. 10MV 의 선형 가속기를 이용하여 치료하였고 이때 전후방 조사영역은 골반 림프절을 포함하기 위하여 골반골 안쪽연에서 2 cm 여유를 두고 잡았으며 조사영역의 상위 경계는 5번째 요추와 1번째 천추 사이의 면으로 하였고 하위 경계는 원위부 종양인 경우에 항문연, 혹은 종양에서 3 cm 여유를 두고 잡았다. 장골 림프절을 조사 범위에 포함하기 위하여 후방 조사 범위는 진성 골반강의 1.5 cm후방으로 하였다. 양측면 조사 영역은 내골반 림프절이 포함되는 범위로 구성하였다. 항암 치료는 방사선치료 첫 5일간과 마지막 3일간에 5 Fluorouracil (450 mg/m²), leucovorin (20 mg/m²)을 경정맥 주사하였다. 화학방사선 요법이 끝난 후 수술을 시행하기 전에 직장의 자기공명 촬영 및 경항문 초음파를 시행하여 직장암의 병기를 다시 평가 하였다. 암종배아항원은 화학 방사선요법 전과 직후, 수술 후 7일째에 각각 측정을 하여 비교하였다. 모든 혈청 암종배아항원은 Elecsys 2010 electrochemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)을 이용하여 검사하였다.

수술

수술은 화학 방사선 요법을 시행 후 6-8주 사이에 경험 많은 명의 외과 의사에 의해 시행되었다. 모든 수술은 전직장간막 절제술(Total mesorectal excision)이 시행되었고 전직장간막의 절제는 병변의 위치에 따라 충분한 절제연의 거리를 두었다.

조직학적 검사

수술에서 얻은 검체는 formalin으로 고정하였고 종양을 대표할 수 있는 부위를 골라 파라핀 포매 블록을 선택하였다. 선택된 파라핀 포매 블록은 박절한 후 xylene으로 전 처치하여 탈파라핀 과정을 거친 후 Hematoxylin-Eosin으로 염색하였다.

염색의 판독은 환자의 임상정보를 모르는 1명의 병리 의사가 광학 현미경으로 검사하였고 종양의 병기 결정은 6차 AJCC(American Joint Committee on Cancer)의 pTNM에 기초하였다. pCR 과 ypStage 1기에 해당되는 군은 조직학적 반응군으로 ypStage 2, 3기에 해당하는 군은 비반응군으로 정의하였다.

추적 관찰

대상환자는 수술 후 5FU(400 mg/m²)와 leucovorin(20 mg/m²)으로 5일간 연속정주로 4주간격으로 총 4회의 보조요법을 시행받았다. 보조요법 종결 후 3년 동안 2-3개월 간격으로 추적 관찰을 하였고 4년째 이후에는 매 6개월마다 추적 관찰을 하였다. 추적 관찰 시 문진과 이학적 검사가 이루어 졌으며 암종배아항원을 포함한 혈액검사, 복부초음파, 흉부엑스선검사, 전신골주사, 복부골반 전산화 단층 촬영, 대장내시경 검사를 계획에 따라 시행하였다. 전체 환자의 평균 추적기간은 29.2개월(1.1~50.2개월)이었다.

분석

화학 방사선 치료 전과 후, 수술 후 CEA의 값을 5(ng/ml)이상, 5(ng/ml) 미만으로 나누어서 반응군과 비반응군에 대하여 상관관계를 비교하였고 성별, 나이, 암의 위치, 수술의 방법(항문 괄약근의 보존 여부), 조직학적인 분류, 림프혈관 전이, 신경주위 전이등의 변수에 대해서도 반응군과 비반응군에서 차이를 비교하였다.

통계학적 분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago, USA)을 이용하였다. 각 변수간에 조직학적 반응도의 차이가 나는 요인에 대한 비교에서는 Chi-square test, Fisher's exact test를 이용하였다. 연속 변수에 대해서는 Student's t test를 이용하였다. 다변량 분석은 logistic 회귀 분석을 이용하였다. P 값은 0.05 미만인 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 보았다.

결 과

1) 환자의 임상적 특징

85명의 환자 중 남자가 59명(69.4%), 여자가 26명이었고 평균 연령은 57세(28세-78세)였다. 수술방법은 항문괄약근 보존 술식이 67예(78.8%)였고 복회음절제술과 하트만 술식은 18예였다. 림프절 전이는 19명(15.3%)의 절제 조직에서 발견되었다. 29명의 환자에서 화학방사선 치료후의 CEA 가 측정되지 않았다. 화학 방사선 치료 전과 후, 수술 후 CEA 값이 5이하인 경우는 각각 56예(65.9%), 49예(57.6%), 83예(97.6%)였다(Table 1). 각 단계별 CEA 값의 평균치는 수술전 병기에 따라 차이가 없었다(Table 2).

2) 조직학적 반응군과 관련된 인자분석

85명의 환자 중에서 조직학적 반응군으로 분류된 환자수는 28명(32.9%)이었고 비반응군으로 분류된 환자는 57명(67.1%)이었다.

단변량 분석결과 괄약근 보존술식(p=0.026), 조직학적 고분화

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients (n = 85)

| | Numbers | (%) |
|---|---------|------|
| Gender | | |
| Male | 59 | 69.4 |
| Female | 26 | 30.6 |
| Age(year) | | |
| <60 | 62 | 72.9 |
| >60 | 23 | 27.1 |
| Location of tumor, distance from anal verge | | |
| Upper (12-15cm) | 6 | 7.1 |
| Mid (6-12cm) | 16 | 18.8 |
| Low (<6cm) | 63 | 74.1 |
| Histologic grade | | |
| Low | 66 | 77.6 |
| High | 19 | 22.4 |
| Operation method | | |
| Sphincter preservation | 67 | 78.8 |
| Sphincter ablation | 18 | 21.2 |
| Pre-CRT CEA(ng/mL) | | |
| ≤5 | 56 | 65.9 |
| >5 | 29 | 34.1 |
| Post-CRT CEA(ng/mL) | | |
| ≤5 | 49 | 57.6 |
| >5 | 7 | 8.2 |
| unknown | 29 | 34.1 |
| Post-TME CEA(ng/mL) | | |
| ≤5 | 83 | 97.6 |
| >5 | 2 | 2.4 |
| LVI | | |
| Negative | 75 | 88.2 |
| Positive | 10 | 11.8 |
| PNI | | |
| Negative | 83 | 97.6 |
| Positive | 2 | 2.4 |
| cT stage | | |
| T2 | 11 | 12.9 |
| T3 | 39 | 45.9 |
| T4 | 35 | 41.2 |
| cN stage | | |
| Node negative | 23 | 27.1 |
| Node positive | 62 | 72.9 |
| ypT stage | | |
| pCR, T1 and T2 | 34 | 40 |
| T3 and T4 | 51 | 60 |
| ypN stage | | |
| Node negative | 66 | 77.6 |
| Node positive | 19 | 15.3 |

Sphincter ablation surgery = Abdominoperineal resection and Hartmann's procedure

Grade : Low - well or moderately differentiated, High - poorly differentiated or mucinous carcinoma

LVI : Lymphovascular invasion PNI : Perineural invasion

(p=0.018) 그리고 화학방사선 치료전 낮은 CEA(p<0.001)가 반응군과 관련성이 있었다. 화학방사선 치료 후의 CEA 값과 수술 후 CEA 값은 수술 후 조직학적 반응정도와 상관 관계가 없었다 (p=0.052, p=0.316) (Table 3).

다변량 분석결과, 괄약근 보존술식, 낮은 Pre-CRT CEA값이 수술 후 조직학적 반응군과 관련된 인자로서 의미가 있었다(HR 5.329, 95% CI 1.0 – 27.5, p=0.046; HR 11.409, 95% CI 2.3 – 54.8, p=0.002, respectively) (Table4).

Table 2. Correlation of serum CEA level with clinical staging

| | cStage II (N=23) | cStageIII (N=62) | P |
|------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Mean of Pre-CRT CEA(ng/mL) | 10.9 ± 20.0 | 9.6 ± 16.4 | 0.763 |
| Mean of Post-CRT CEA(ng/mL)* | 10.4 ± 21.5 | 3.1 ± 4.8 | 0.230 |
| Mean of Post-TME CEA(ng/mL) | 1.0 ± 1.1 | 1.6 ± 3.6 | 0.489 |

* Post-CRT CEA ; The number of patients is 14 in cStage II and 42 in Stage III.

Table 3. Factors associated with tumor response (n=85)

| | | Favorable response | | Unfavorable response | | P |
|-----------------------|------------------------|--------------------|--------|----------------------|-------|-------|
| | | N | % | N | % | |
| Gender | M | 19 | 67.9% | 40 | 70.2% | 0.827 |
| | F | 9 | 32.1% | 17 | 29.8% | |
| Age (years) | <60 | 21 | 75.0% | 41 | 71.9% | 0.765 |
| | >60 | 7 | 25.0% | 16 | 28.1% | |
| Location | Upper | 0 | .0% | 6 | 10.5% | 0.125 |
| | Mid | 4 | 14.3% | 12 | 21.1% | |
| | Low | 24 | 85.7% | 39 | 68.4% | |
| Operation | Sphincter ablation | 2 | 7.1% | 16 | 28.1% | 0.026 |
| | Sphincter preservation | 26 | 92.9% | 41 | 71.9% | |
| Histology | Well, moderate | 26 | 92.9% | 40 | 70.2% | 0.018 |
| | poor,mucinous | 2 | 7.1% | 17 | 29.8% | |
| LVI | - | 27 | 96.4% | 48 | 84.2% | 1.0 |
| | + | 1 | 3.6% | 9 | 15.8% | |
| PNI | - | 28 | 100.0% | 55 | 96.5% | 0.316 |
| | + | 0 | .0% | 2 | 3.5% | |
| Pre-CRT CEA (ng/ml) | <5 | 26 | 92.9% | 30 | 52.6% | 0.000 |
| | >5 | 2 | 7.1% | 27 | 47.4% | |
| Post-CRT CEA* (ng/ml) | <5 | 18 | 100.0% | 31 | 81.6% | 0.052 |
| | >5 | 0 | .0% | 7 | 18.4% | |
| Post-TME CEA (ng/ml) | <5 | 28 | 100.0% | 55 | 96.5% | 0.316 |
| | >5 | 0 | .0% | 2 | 3.5% | |

LVI, lymphovascular invasion; PNI, perineural invasion; CRT, chemoradiation therapy.

* : The included number of Post-CRT CEA group is 56.

Table 4. Multivariate analyses of factors associated with favorable pathological tumor response

| | P | Hazard ratio | 95.0% Confidence interval | |
|------------------------|------|--------------|---------------------------|--------|
| | | | Lower | Upper |
| Operation type | .046 | | | |
| Sphincter ablation | | 1 | | |
| Sphincter preservation | | 5.329 | 1.032 | 27.514 |
| Histology | .065 | | | |
| Poor and mucinous | | 1 | | |
| Well and moderate | | 4.723 | .908 | 24.560 |
| Pre-CRT CEA (ng/ml) | .002 | | | |
| >5 | 1 | | | |
| <5 | | 11.409 | 2.375 | 54.806 |

고 찰

진행성 직장암 환자에서 수술 전 화학방사선 요법이 국소재발률을 줄일 수 있다는 연구결과 이후 수술 전 화학 방사선요법은 직장암 환자의 치료에서 중요한 역할을 담당하고 있다.⁹ 특히 화학방사선 요법 후 수술을 시행하였을 때 완전 관해를 보이는 경우는 약 14-21% 정도로 보고되는데, 이러한 환자들은 생존율의 뚜렷한 향상 및 재발의 감소를 보인다.²⁻⁴ 따라서 주로 방사선 요법과 동시에 투여되는 항암제를 다양하게 함으로써 완전관해를 높히려는 시도가 많이 이루어 지고 있다.^{14,15}

그러나 화학방사선 요법 후 환자들의 반응은 다양하여 완전관해나 병기하강과 같이 환자의 예후에 도움이 되는 경우도 있지만 수술전 화학방사선 요법에 반응이 없는 경우도 있다. 화학 방사선요법의 반응 정도를 치료 전에 미리 알 수 있다면 반응성이 적을 것으로 예상되는 환자들에 대한 불필요한 치료를 피함으로써 비용의 낭비와 화학방사선 요법시 생길 수 있는 합병증의 발생을 줄일 수 있다.¹⁶ 따라서 화학방사선요법의 반응과 관련있는 다양한 인자들을 발견하기 위한 많은 연구들이 진행되었고, 분자생물학적으로 EGFR, VEGF, COX-II, Ki-67, p53등이 예측인자로서 의미가 있다는 결과들이 있었다.^{9,10} 하지만 이러한 다양한 예측인자의 정확도에 대해서는 연구마다 상이한 결과를 보이고 있다. 또한 대부분의 결과들이 대규모의 전향적 연구에서 입증되어 있지 않으며, 무엇보다도 이러한 분자생물학적인 인자를 임상에서 쉽게 적용하기가 어려운 점이 그 한계점으로 지적되어 왔다.

암종배아항원(CEA)은 면역항원의 유전자를 구성하는 glycoprotein으로 암세포의 면역, apoptosis, adhesion등 생물학적인 현상에 중추적 역할을 하고 있다.^{17,18} 특히, 대장암에서 예후를 추정하고 재발을 예측하는 인자로서의 가치가 인정되어 왔다.¹⁶ CEA 는 비교적 쉽게 결과값을 측정할 수 있고 현재 임상에서 활발하게 사용되고 있다는 점 때문에 화학방사선 요법의 반응성과의 관련성에 대한 연구가 진행되었다. Das 등은 CEA 수치가 완전관해와 연관된 인자로서 의미가 있다고 보고하였고,¹⁹ Yoon 등도 CEA가 직장암 환자에서 수술 전 화학방사선요법을 시행한 후 반응 정도와 관련된 인자로서 의미 있게 사용될 수 있다고 하였다.¹³ 이러한 연구들은 주로 치료 전 CEA수치와 반응 정도와의 관계에 대한 연구였으나 CEA 값의 변화 양상(초기와 화학방사선요법 후, 그리고 수술 직후)이 의미가 있다는 연구결과도 있다.¹⁶ Park 등은 화학 방사선치료 전과 수술을 시행 한 후의 CEA를 측정하여 그 변화의 정도에 따라 치료 전과 후 모두 낮은 군이 치료에 대한 반응 정도가 가장 좋았으며, 반면 수술 후

CEA 수치가 높은 군에서는 예후가 좋지 않음을 보고하였다.¹⁶ Perez 등도 화학 방사선치료 후 CEA 수치가 병리학적 완전 관해나 예후와 관련성이 있음을 보고하였다. 이러한 연구결과에서는 수술적인 치료나 화학방사선요법이 끝난 후의 CEA 수치가 예후와 관련성이 높음을 보여준다.²⁰

본 연구에서는 화학방사선 요법 전 CEA 값은 조직학적 반응도와 상관관계가 있었으나 ($p = 0.002$, $HR = 11.409$) 화학방사선 요법 직후 CEA 및 수술 후 7일째 CEA 값은 조직학적 반응도와 통계학적 관련성이 없었다. 이러한 결과는 수술 후나 방사선치료 후의 CEA가 예후와 관련이 있다는 기존의 연구결과와 차이를 보인다. 이러한 차이를 보이는 원인은 확실하지는 않지만, 기존의 연구결과가 장기적인 추적관찰에 의한 환자의 예후와 CEA의 연관성을 분석한 반면 이번 연구에서는 수술 후 TNM staging 을 반응도로 정의한 점이 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 또한 본 연구가 후향적인 연구로서 post-CRT group 중 34% 에서 CEA의 측정이 이루어지지 않았다는 점이 또 하나의 원인이 되었을 것으로 생각된다. 한편 Perez 등의 연구결과에서, pre-CRT CEA 값이 낮은 group 에서 조직학적 완전 관해가 많이 발견되었으나 (32/44; 73%) 이러한 32명의 조직학적 완전 관해를 보인 환자들은 모두 post-CRT CEA 가 낮은 group 에 속해 pre-CRT CEA 가 낮은 군에서 예후와의 관련성에 대한 통계학적인 의미가 낮아졌다고 하였다.²⁰ 이러한 점은 pre-CRT CEA 값이 조직학적 반응 정도와 관련성이 있다는 본 결과와 비슷한 결과를 나타낸다고 생각된다.

이번 연구에서 나타난 것처럼 화학방사선요법을 시작하기 전에 측정된 CEA 수치가 조직학적 반응도와 관련성이 있다는 결과가 다기관 전향적연구에서 확인이 된다면, 조직학적 반응도가 상대적으로 낮은 것으로 추정되는 환자군을 선별하고, 이 환자군에게 맞춤형 수술전 항암방사선요법을 시행하는데 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

결 론

진행성 직장암에서 화학방사선치료 후 측정된 CEA 나 수술 후 시행된 CEA값은 조직학적 반응도와 관련성이 없으나 화학방사선치료 전 측정된 CEA수치는 조직학적 반응도와 관련성이 있다. 본 연구결과는 치료 전 CEA 값이 화학방사선 요법 후 조직학적 반응성을 예측하는 인자로서의 가능성을 보여주는 결과로, 앞으로 전향적인 연구로 CEA값의 변화가 종양학적 장기 결과와 관련성이 있는지에 대한 연구가 추가된다면 CEA 값의 임상적인 활

용이 더욱 늘어날 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
2. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:99-107.
3. Kim NK, Baik SH, Seong JS, Kim H, Roh JK, Lee KY, et al. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival. *Ann Surg* 2006;244:1024-1030.
4. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR, Rose DG, Isenberg GA, Goldstein SD, et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003;46:448-453.
5. Kim NK, Baik SH, Min BS, Pyo HR, Choi YJ, Kim H, et al. A comparative study of volumetric analysis, histopathologic downstaging, and tumor regression grade in evaluating tumor response in locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:204-210.
6. Berger C, de Muret A, Garaud P, Chapet S, Bourlier P, Reynaud-Bougnoix A, et al. Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:619-627.
7. Janjan NA, Crane C, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley S, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107-112.
8. Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001;233:778-785.
9. Kim NK, Park JK, Lee KY, Yang WI, Yun SH, Sung J, et al. p53, BCL-2, and Ki-67 expression according to tumor response after concurrent chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:418-424.
10. Min BS, Choi YJ, Pyo HR, Kim H, Seong J, Chung HC, et al. Cyclooxygenase-2 expression in pretreatment biopsy as a predictor of tumor responses after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Arch Surg* 2008;143:1091-1097; discussion 1097.
11. Park YA, Sohn SK, Seong J, Baik SH, Lee KY, Kim NK, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Surg Oncol* 2006;93:145-150.
12. Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000;355:395-399.
13. Yoon SM, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Koom WS, et al. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1167-1172.
14. Avallone A, Delrio P, Pecori B, Tatangelo F, Petrillo A, Scott N, et al. Oxaliplatin Plus Dual Inhibition of Thymidilate Synthase During Preoperative Pelvic Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Carcinoma: Long-term Outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010.
15. Chan AK, Wong AO, Jenken DA. Preoperative capecitabine and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer--is it equivalent to 5-FU infusion plus leucovorin and radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1413-1419.
16. Park JW, Lim SB, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Chang HJ, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:810-817.
17. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shiota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell* 1989;57:327-334.
18. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999;9:67-81.
19. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-1755.
20. Perez RO, Sao Juliao GP, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurshim I, Campos FG, et al. The role of carcinoembryogenic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1137-1143.

The impact of the serum CEA on pathological tumor response after preoperative chemoradiotherapy with total mesorectal excision for rectal cancer

¹Department of Surgery Yonsei University Health System, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea, ²Department of Surgery Bucheon Hospital, Suncheonhyang university College of Medicine, Seoul, South Korea.

HongJin, Shim¹, M.D., Jeonghyun Kang, M.D¹, Young Wan Kim², M.D., Hyung Soon Lee, M.D¹, Hyuk Hur, M.D¹, Byung Soh Min, M.D¹, Kang Young Lee, M.D¹, Nam Kyu Kim, M.D.¹

Abstract

Purpose: This study was designed to assess whether serum CEA is associated with pathological tumor response in rectal cancer patients who underwent preoperative chemoradiation therapy (CRT) with total mesorectal excision (TME).

Methods: Eighty-five patients with rectal cancer who were treated by preoperative CRT followed by TME were enrolled between August 2005 and December 2007. 5-FU based chemotherapy and 5040 cGy of radiation were delivered. Serum CEA was measured pre-CRT, post-CRT, and post-TME period. Among 85 patients, 29 patients did not have post-CRT CEA level. Pathological tumor response (ypTNM stage) was categorized into two groups as follows; favorable response group (group A: n=28, pathological complete response and ypTNM I) vs unfavorable response group (group B: n=57, ypTNM II and III). Median follow-up period was 29.2 months (range 1.1-50.2 months).

Results: There were no differences between favorable and unfavorable response group with respect to age, gender, tumor location, lymphovascular invasion, and perineural invasion (Table 1). Anal sphincter preservation surgery was more commonly performed in the group A when compared with group B (26 (92.9%) vs. 41 (71.9%)) (p=0.026). Well and moderately differentiated histology were more commonly found in the group A (26(92.9%) vs. 40(70.2%) (p=0.018). Low level of pre-CRT CEA (<5ng/ml) was more commonly found in the group A (26(92.9%) vs. 30 (52.6%) (p=0.000). However, there was no difference between group A and B with regard to post-CRT CEA and post-TME CEA. Logistic regression analyses showed that pre-CRT CEA (<5ng/ml) and sphincter preservation surgery were associated with favorable pathological tumor response.

Conclusions: Low level of pre-CRT CEA (<5ng/ml) is predictive of favorable pathological tumor response but serum level of post-CRT and post-TME CEA did not have significant association with tumor response. This result should be validated in larger prospective randomized study near future.

Key Words : Preoperative chemoradiation, rectal cancer, CEA, pathologic response

Correspondence : Nam Kyu Kim, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine 250 Seongsanno (134 Sinchon-dong), Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-2117 Fax: +82-2-313-8289 E-mail: namkyuk@yuhs.ac

Received : May 20, 2010 ; Accepted : Jun 23, 2010